

ADEZYON MOLEKÜLLERİ VE METASTAZ

Nurdan Taçyıldız*

Ayhan O. Çavdar**

Son on yılın moleküler biyoloji alanındaki en önemli gelişmelerinden biri, hücre ile matrix arasındaki ilişkiyi sağlayan «Adezyon molekülleri» (Ad-m) olarak tanımlanmaktadır. Çünkü Ad-m'nin, embriyogenezis, morfogenezis, inflamatuvar cevap hemostazis doku devamlılığı ve diferansiasyon gibi geniş bir çerçevede çok önemli rollere sahip oldukları gösterilmiştir (36,39,42).

Bu moleküllerin hızla önem kazandığı alanlardan biri de «kanser» ve «metastaz»dır. Şimdiye kadar tanımlanmış beş Ad-m'ü ailesinin hemen hepsi, kanser hücre metastazının çeşitli basamaklarında birbirini izler şekilde rol almaktadır (4,12,23,26,31,33).

En önemli adezyon molekülü aileleri :

- 1) İntegrinler
2. Kadherinler
3. İmmüoglobulin süpergen ailesi
- 4) Selektinler
- 5) Proteoglikanlar'dır.

İNTEGRİNLER :

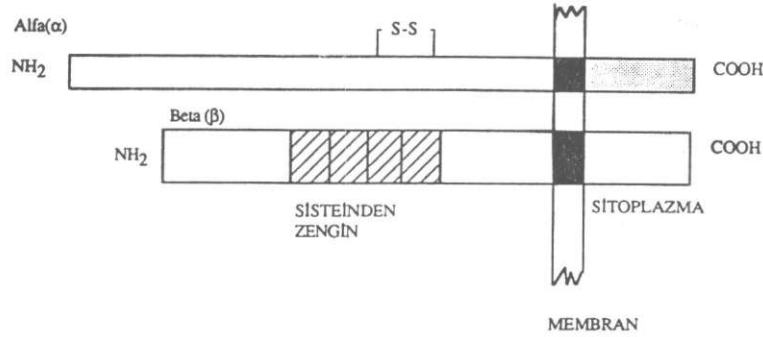
Bu grup Ad-m'leri heterodimerik, transmembran glikoproteinlerdir. Yapısal olarak bir α -ünitesinin, non-kovalent olarak bir β -ünitesi ile bağlanması sonucu oluşur (Şekil 1). Şimdiye kadar 11 tane β -subünitesi ve 14 tane de α -subünitesi tanımlanmıştır. Bu subünitler birleşerek yirmiden fazla integrin oluşturabilirler. Günümüzde tanımlanmış olan integrin ailesi Tablo I'de gösterilmiştir.

* A.Ü. Tıp Fakültesi Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı, Pediatri Uzmanı

** A.Ü. Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı Profesörü.

Geliş Tarihi : 22 Aralık 1994

Kabul Tarihi : 30 Mart 1995



Şekil 1 : İntegrin Reseptörlerinin Yapısı (5)

İntegrinler endotelde, epitel hücrelerinde, trombositlerde, lökositlerde ve tümör hücrelerinde bulunur ve genellikle katyon bağımlı adezyon olayını oluştururlar. İntegrinlerin çoğu adezyonu, ekstraselüler matriksin (ESM), adeziv glikoproteinlerinden olan tripeptit, Arg - Gly - Asp (RDG) bölgesine bağlanarak oluştururlar. İntegrin molekülünün hücre içindeki intrasitoplazmik kısmı, « α -aktinin», «vinculin», «talin» gibi iletili proteinlerden oluşan hücre içi iskeleti ile ilişkilidir. Transmembran kısımdan sonra gelen hücre dışı bölüm ise ESM'i ya da diğer hücreyi bağlar (1,2,5,11,17,22,24). İntegrinlerin önemli bir diğer yapısal özelliği de potansiyel transmembran kimyasal uyarı oluşturmalarıdır. İntegrinler Ca^{++} kanalı gibi davranabilir ve Na^+/H^+ antitaşıyıcılığı ile hücre içi pH'yı yükseltebilirler.

Pek çok integrin reseptöründe değişme tümör hücre invazyonuna metastaza yol açabilir. Örneğin, fibronektine bağlanan integrinlerden, «Very late antigen-5» (VLA_5 , $\alpha_5\beta_1$) malign hücrelerde kaybolma eğilimindedir. Oysa metastatik melanoma hücrelerinde fibronektine ve vasküler-selüler adezyon molekülü-1'e ($VCAM-1$) bağlanan integrin olan VLA_4 ($\alpha_4\beta_1$) farklı dağılımlar göstermektedir. Laminin ve kollajene bağlanan VLA_2 ($\alpha_2\beta_1$) ve vitronektin, fibrinojen ve trombospondine bağlanan bir $\alpha V\beta_3$ integrininin bazı tümör tiplerinde artmışken, bazılarında da azalmış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca deneysel ve spontan rabdomyosarkom metastazlarında hücre içinde α_2 subünitine ait cDNA artmış olarak saptanmıştır. Çeşitli integrin reseptörlerinin «sıkı» tümör hücresi ve subendotelial matrix ilişkisinin tümör metastazı üzerindeki rolü iyi bilinmektedir (23).

Tablo 1 : İntegrinler (5,17,23)

RESEPTÖR	CD	BULUNDUGU HÜCRE	BAGLANDIĞI YER
<u>β₁-İNTEGRİNLERİ:</u>			
VLA ₁ (α ₁ β ₁)	CD49a/CD29 →	Aktive lenfosit, fibroblast →	-Laminin, kollagen
VLA ₂ (α ₂ β ₁)	CD49b/CD29 →	Aktive T-hücre, trombosit endotel fibroblast, epitel →	-Laminin, kollagen
VLA ₃ (α ₃ β ₁)	CD49c/CD29 →	Fibroblast, epitel →	-Fibronektin, laminin kollagen
VLA ₄ (α ₄ β ₁)	CD49d/CD29 →	Lenfosit, monosit fibroblast, nöral tüp hücresi →	-Fibronektin, VCAM-1
VLA ₅ (α ₅ β ₁)	CD49e/CD29 → endotel, epitel →	T- hücreleri, timosit, trombosit, -Fibronektin	
VLA ₆ (α ₆ β ₁)	CD49f/CD29 →	Fibroblast →	-Laminin
<u>β₂-İNTEGRİNLERİ: (lökosit integrin ailesi)</u>			
LFA ₁ (α ₁ β ₂)	CD11a/CD18 →	Lökositlerde →	-ICAM-1, ICAM-2
MAC ₁ , CR ₃ , OKM, CD _{11b} /CD ₁₈ →		Granülosit, monosit makro- faj, büyük lenfosit CD ₅ ve B-hücrelerinde	-ICAM-1, C3b, -Fibrinojen
P ₁₅₀ , q ₅ (α _x β ₂)	CD _{11c} /CD ₁₈	granülosit, monosit makrofaj, aktive lenfosit →	C3b
<u>β₃-İNTEGRİNLERİ:</u>			
GPIIb-IIIa (α _{11b} /β ₂)	CD ₄₁ /CD ₆₁ →	trombosit, megakaryosit →	-Fibrinojen -fibronektin -trombospondin - -Von Willebrand faktör
α _γ β ₃	CD ₅₁ /CD ₆₁ →	trombosit, megakaryosit →	-Vitronektin -Von Willebrand faktör -trombospondin -fibrinojen
β ₄ - İNTEGRİNLERİ	CD _{49f} /CD →	Epitelyal hücre →	-CD ₂₁ , TAPA 1, Leu-13
β ₅ - İNTEGRİNLERİ	CD ₅₁ /CD →	Epitelyal hücre →	-Fibronektin, Von -Von Willebrand faktör
β ₆ - İNTEGRİNLERİ (LPAM-1)	CD ₇ /CD →	Lenfosit →	-Bilinmiyor CD ₂₈ , fibronektin
β ₇ -İNTEGRİNLERİ		T-lenfosit →	

β_2 alt grubundaki integrinlerin lenfosit fonksiyon asosiye anti-
gen - 1 (LFA₁), makrofaj-1 (Mac-1) ve p150, 95'in eksikliğinde hücre-hü-
cre adezyon olayının tüm nötrofil ve makrofaj seride gerçekleşemediği
ve bunun sonucunda bu hastaların hayatı tehdit edici bakteriyel en-
feksiyonlarla karşılaştıkları bilinmektedir (11,17). Hodgkin dışı lenfo-
ma (NHL) ve lenfoid lösemilerde LFA-1 düzeyinin farklı olduğunu gös-
teren bir çalışmada, özellikle T-hücre maliynitesi gösteren hastalarda
bu moleküle her zaman rastlanırken, diffüz agresif B-tipi NHL ve ma-
tür lenfoid lösemilerde gösterilememiştir (25). Burkitt lenfomalı has-
talarda ise tümör hücrelerinde LFA - 1 molekülünün olmamasının, bu
hücrelerin konakçının immün mekanizmasından kaçıp kurtulmalarına
neden olduğu ileri sürülmektedir (9).

KADHERINLER :

Homofilik hücre-hücre adezyonunu sağlayan Ca⁺⁺ bağımlı trans-
membran glikoproteinleridir. Üç büyük alt grubu vardır.

E - Kadherin - Epitelde bulunan kadherindir.

P - Kadherin - Plasental kadherin

N - Kadherin - nöral kadherin.

Son zamanlarda endotelde V - Kadherin, retinada R - kadherin,
beyin dokusunda B -kadherin, kasda M - kadherin tanımlanmıştır.
İntegrinlere benzer şekilde kadherinler de interselüler mikroflament-
lerle plakoglobülinlere ve desmoplakinlere bağlıdır. İntegrinlerden
farklı olarak (ki onlar matrixin RGD bölgesini ya da hücrelerin im-
münglobülün adezyon reseptörünü bağlarlar) kadherinler tripeptitler-
den his-ala-val'ni kullanarak homofilik hücre-hücre ilişkisini başla-
tırlar. Düzenli kadherin oluşumu hücre polaritesini kontrolde ve mor-
fogeneziste önemlidir. E - kadherinin düşük regülasyonu ile tümör
invazyonu ve metastaz arasında kuvvetli bir korelasyon vardır. Hü-
cre-hücre adezyonunun kaybı karsinoma hücrelerinde invaziv ve me-
tastatik fenotip için çok önemlidir. Nitekim düşük E - Kadherin eksp-
resyonu nedeniyle hücre-hücre kontakının kopduğu ve bunu takiben de
invazyon ve metastazın geliştiği gösterilmiştir. Bu nedenle E - Kadhe-
rine «metastaz supresor gen» denmektedir (23).

İMMÜNGLOBÜLİN SUPERGEN AİLESİ

Ümmünglobin (Ig) benzeri ekstraselüler kısımlar içeren bu mole-
küllerin bir kısmı kalsiyuma bağımlı, bir kısmı ise bağımsız olarak
hücre-hücre adezyonunu sağlarlar. Nöronal immunoglobülinler N-
CAM ve Ng-CAM, Nr-CAM bu ailelerin prototipleridir. Tablo II'de im-
münglobülün süpergen ailesi görülmektedir.

Ig Süpergen ailesi içinde «interselüler adezyon molekül-1» (ICAM-1)'in 1991 yılından beri dolaşımında bulunan solubl kısmı (sICAM-1) ölçülebilmektedir (4,33). Aktive olmuş lenfosit, monosit, histiosit, fibroblast, endotel, epitel ve bazı maliyn hücreler üzerinde bulunan ICAM-1 (CD₅₄) lenfosit yüzeyinde bulunan lenfosit asosiyе antigen-1 (LFA-1) ve makrofajlarda bulunan Mac-1 integrinleri ile bağlanabilmektedir. Endoteldeki ICAM-2 ve lökositlerdeki ICAM-3'de LFA-1'e bağlanabilmekte, ancak bu moleküllerin solubl kısmı bulunmamaktadır (4,17,33). Günümüzde sICAM-1, ELİSA tekniği ile ölçülebilmektedir. Normal değeri 102-450 ng/ml'dir (33). Çeşitli infeksiyon, enflamasyon ve kanser hastalıklarında sICAM'in arttığı gösterilmiştir. Over kanser hücrelerinin ve maliyn melanom hücrelerinin ICAM-1 salgıladığı ve metastaz durumlarında sICAM-1'in arttığı gösterilmiştir (22,23,33). Çocukluk çağındaki maliyn hastalıklarda yapılan bir çalışmada sICAM-1 düzeyi, akut lenfoblastik lösemili ve Hodgkin lenfomalı çocuklarda kontrole ve diğer maliyn hastalıklara göre oldukça yüksek olarak saptanmıştır. Ayrıca Hodgkin lenfoması, Ewing tümörü ve Wilm's tümörü olan hastalarda hastalığın evresi ile sICAM-1 düzeyi arasında belirgin bir korelasyon gösterilmiştir (33). Ancak halen yüksek sICAM-1 düzeyinin normal konakçı hücrelerden tümöre immün cevap olarak mı (doku yıkımına, enflamasyona, tümöre karşı) yoksa tümör hücresinin kendisinden mi kaynaklandığı bilinmemektedir. sICAM'inde LFA-1'e bağlanabilme ve onu bloke edebilme yeteneği olduğundan tümör hücresi tarafından salınan sICAM-1, T-lenfositlerde, doğal öldürücü hücrelerde blok oluşturarak tümör dokusunun, konakçının anti-tümör immünitesinden kaçmasına, dolayısı ile hastalığın ilerlemesine ve metastaza yol açabilir (23,33).

Eskiden beri bilinmekte olan karsino-embriyonik antigen (CEA) ve DCC (Deleted in colon carsinoma) artık Ig-süpergen ailesi içinde birer adezyon molekülü olarak yer almaktadırlar (23). Metastaz ile ilişkili onkogenler olarak resesif ve dominant olarak fonksiyon görmektedirler. CEA kolon karsinomasında, kanser hücresi ile kollagen arasındaki adezyonda rol almaktadır. DCC, bir tümör supresör gen olarak kromozom 18q- üzerinde yer alır ve nöral-hücre adezyon molekülü (N-CAM) benzeri bir adezyon molekülünü kodlar. Bu genin kaybı, E-kahderin kaybına benzer olaylara neden olur (23).

Tablo II : Immünglobülin Süpergen Ailesi (17,20,23).

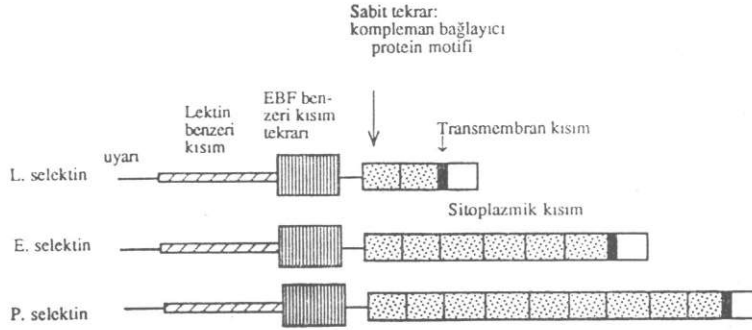
ADEZYON MOLEKÜLÜ/CD	BULUNDUĞU HÜCRE/DOKU	BAĞLANDIĞI RESEPTÖR
ICAM-1/CD ₅₄	Aktive lenfosit, monosit, histiosit, fibroblast, endotel, epitel, maliyn melanom hücresi	LFA-1, Mac-1
ICAM-2, ICAM-3	Endotel, lenfosit, monosit	LFA-1
LFA-2/CD ₂	Lenfosit	CD ₅₈
LFA-3/CD ₅₈	Makrofaj, T ve B lenfosit endotel	CD ₂
VCAM-1	Endotel	VLA ₄
N-CAM/CD ₅₆	Nöral hücre	N-CAM, heparan sulfat
PECAM/CD ₃₁	Trombosit, endotel	bilinmiyor
CD ₃ /Tcr	T-lenfositlerde	MHC-I, II
CD ₄	T-lenfosit farklılaşması (timus)	MHCII, Gp 120
CD ₈	T-lenfosit	MHCI
MHC class II	T-lenfosit	CD ₄
MHC class I	Doğal öldürücü hücre, viral protein	CD ₈
Tp44/CD ₂₈	T. hücresi, plazma hücresi	B ₇
CR ₂ (CD ₂₁)	B lenfosit	C ₃ d/EBV
CR ₁ (CD ₃₅)	Eritrosit, nötrofil, monosit lenfosit, makrofaj	C ₃ b, C ₄ B
DCC	Kolo-rektal karsinoma hücresi	Kolo-rektal Ca hücresi
CEA	Kolon karsinoma	Kollagen

SELEKTİFLER (= LEC, CAMs)

Tanıyıcı olarak karbonhidratları kullanan adezyon molekülleri- dir. Lenfositlerin yerleşmesinde (homing) rol alan, ayrıca aktivasyon sonucu endotel hücrelerinde ve trombositlerde beliren yüzey protein- leridir (5,23,33). Şimdiye kadar 3 alt grubu saptanmıştır (Şekil 2). Hücre dışında «Lektine benzer» kısım, bunu takip eden «epidermal büyüme faktörü» kısmı ve 3 alt grup selektinde farklı sayıda tekrarlama gös- teren «c₃b, c₄b regülatuar protein» kısmı vardır. Küçük bir «trans- membran kısım» ile «sitoplazmik kısım'a» bağlıdır (5). Dolaşımdaki tü- mör hücresinin hedef organın damar endoteline yapışmasında yani metastazın organ tercihinde selektin grubu adezyon moleküllerinin çok önemli rolleri vardır (23).

L-selektin : (9P90melu, Mel 14, LAM-1, LECAM-1) Lökosit selekti- nidir. Nötröfillerde, monositlerde ve lenfositlerde bulunur. CC₄₄ ve $\alpha_4\beta_1$

integrini ile birlikte, lenf nodlarındaki lenfosit yerleşiminde, enflamasyon bölgesinde endotel hücrelerine nötrofil adezyonunda rol alır (23,33). Dolaşımında solubl kısmı bulunur ve aktiftir. Lenfositlerin forbol ester-



Şekil 2 : Selektin Ailesinin Yapısal Özellikleri (5) (EBF : Epidermal büyüme faktörü)

leri ile uyarımı sonucunda dakikalar içinde hücre yüzeyinden salınır. Granülosit-makrofaj koloni stümüle edici faktör (GM-CSF) ve bakteriyel lipopolisakkarit ise polimorfonükleer lökosit için L-selektin uyarandır. Fizyolojik konsantrasyonlarda solubl L-selektin, endotele lenfosit yapışmasını % 15-20 oranında inhibe eder. Nötrofillerin de benzer şekilde davrandığı sanılmaktadır (33). Sepsisli ve AIDS'li hastalarda sL-selektin düzeyinin normalin 2-3 katı kadar yükseldiği gösterilmiştir (4).

E-selektin (=ELAM-1)

Daha geniş doku dağılımı gösterebilen diğer adezyon moleküllerinin aksine E-selektin sadece aktive olmuş endotelde bulunur. Dolaşımdaki solubl E-selektin damar endotelinin aktivasyonunu gösteren en önemli işarettir. Trombomodulin, endotelin ve Von Willebrand faktör düzeyleri de damar hasarını göstermesine rağmen endotele spesifik değildir (4,5,23). İnterlökin-1 (IL₁), Tümör nekrozis faktör-alfa, (TNF- α) lenfotoksin uyarısı sonucunda endotel yüzeyinde belirerek, lenfosit ve monositlerin endotel hücrelerine adezyonunu sağlar. Kronik enflamasyonlarda, skleroderma, dev hücreli artrit, poliarteritis nodozada arttığı gösterilmiştir. Özellikle sepsiste 20 kez daha yüksek olduğu saptanmıştır (4).

P-Selektin : (GMP-140, CD 62, PADGEM)

Trombositlerin (Plateletlerin) α -granüllerinde ve endotel hücrelerinin Weibel-Palade cisimciklerinde bulunurlar. Nötrofil ve monositler

için reseptör görevi görürken, lenfositler için bağlayıcı değildir. Trombositlerin ya da endotel hücrelerinin trombin, histamin, forbol esterleri ya da oksijen radikalleri ile uyarılması sonucu salınırlar (4,23). P-selektinlerin hücre yüzeyinde belirmesi dakikalar içinde olan çok hızlı bir olaydır. Bu adezyon molekülünün en önemli fonksiyonunun, inflamasyonunun erken fazında nötrofillerin endotel hücrelerine acil adezyonunu sağlamak olduğu düşünülmektedir. Normal kişilerde de p-selektinin solubl formu bulunur (sP-selektin). Bu molekülün anti-inflamatuvar etkisi olduğu düşünülmektedir (4). sP-selektin, nötrofillerin endotele CD_{11b} ile adezyonunu, B₂ integrin kompleksinin TNF- α 'ya bağımlı aktivasyonunu bloke ederek önler. Yapılan bir çalışmada «hemolitik üremik sendrom» ve «trombotik trombositopenik purpura» tanılı hastalarda sP-selektin düzeyinin 2-3 kat arttığı gösterilmiştir (4).

PROTEOGLİKANLAR :

Dört büyük adezyon molekülü ailesine ilaveten son zamanlarda önem kazanmış bir gruptur. En önemli molekülü CD₄₄ (Hermes-1, Pg p-1)'dür. (5,23). Çok fonksiyonlu ve çok farklı şekillerde bulunabilen bir transmembran hyalürinat reseptörüdür. Endotel ve epitel hücrelerinde, kondrositlerde, fibroblast ve lökositlerde bulunur. Bu hücrelerin ESM'deki hyalürinat'a bağlanmasını sağlar, ki bu bağlanmanın hücre hareketini ve morfolojisini düzenlediği düşünülmektedir. CD₄₄'ün biri sitoplazmik kısımda 72 aminoasit içeren, diğeri ise 3 aminoasit içeren iki formu vardır (Şekil 3). Pek çok tümör hücresinde CD₄₄



Şekil 3 : CD44'ün iki formuna ait yapısal özellikler (5)

proteini ya da mRNA'sı artmıştır ve buna paralel olarak da tümörün metataz yapma kabiliyeti artmaktadır (20). Grünthert ve arkadaşları, farelerde metastatik hücre serilerinde izole edilen bir CD₄₄ varyantının, metastatik olmayan serilerde bulunmadığını göstermişlerdir. Ayrıca metastatik olmayan serilere bu varyant genin taşınması sonucun-

da metastatik özellik kazandığını göstermişlerdir (16). Daha sonra homolog bir CD₄₄, insan tümör hücre serilerinde de gösterilmiştir (21).

Tümör hücresi ile, konakçı endotel hücresi ve ESM etkileşimi, tümör metastazının en önemli basamağını oluşturur. Pek çok adezyon molekülü birbirini takip eden basamaklar halinde bu olayda yer alırlar.

TÜMÖR HÜCRESİ İLE ENDOTEL HÜCRESİ ETKİLEŞİMİ VE «TANIŞMA VE KİLİTLENME» HİPOTEZİ :

Auerbach grubunun, teratom hücrelerinin özellikle over endotel hücrelerine yapıştığını göstermesinden sonra endotel hücresinin yere-spesifik metastazdaki önemi ortaya çıkmıştır (3). Daha sonra lenfomalarda yapılan çalışmalarda bu hücrelerin adezyon açısından şanslı olduğu, çünkü lenfositlerin endotel hücresine adezyon için kullandıkları bu tip molekülleri taşıdıkları gösterilmiştir. Spesifik olarak LFA-1 ile onun karşı reseptörü olan ICAM-2, $\alpha_5\beta_1$, CD₃₁, CD₄₄ lenfoma hücresinin metastazında önemli görünmektedir. LFA-1 eksikliği gösteren lenfoma hücrelerinin invazyon ve metastaz yeteneklerinin çok kısıtlı olduğu gösterilmiştir (35).

Melanoma hücrelerinde CC₄₄'ün bulunduğu, bununla beraber ICAM-1'in de bulunmasının direk olarak metastazın ilerlemesi ile korelasyon gösterdiği bilinmektedir (27). Son zamanlarda çok metastatik melanoma hücrelerinin yüksek oranda ICAM-1 içerdiği ve bu hücrelerin IL₁ sekrete ettiği gösterilmiş, böylece otokrin bir fonksiyonla tümör hücresi, endotel hücresinde ICAM-1, E-selectin, VCAM-1 ekspresyonunu arttırmaktadır (6). Ayrıca ortama anti- $\alpha\text{IIb}\beta_3$ ilavesinin tümör adezyonunu % 50 azalttığı gösterilmiştir. Bu da aktive tümör hücresinin endotel hücresine adezyonunda integrin $\alpha\text{IIb}\beta_3$ 'ün rolünü göstermektedir (6).

$\alpha\text{IIb}\beta_3$ integrinin sadece yüksek oranda metastaz kabiliyeti olan melanoma hücre serilerinde gösterilebildiği saptanmıştır. Melanoma hücresinde bu integrinin ekspresyonu, aynı zamanda onun akciğerde kolonize olabilme yeteneği ile belirgin korelasyon göstermektedir (8). Bu özelliğini sadece tümör hücresi ile endotel hücresi arasında değil, aynı zamanda tümör hücresi ESM ilişkisini de sağlayarak gerçekleştirir.

Damar endotel hücresi tarafından organa spesifik molekül ekspresyonu, endotel hücresinin interensik bir özelliği değildir. Herbir or-

gan içindeki ESM, bu molekülleri endotel hücrelerine komşu olduğu kısımda oluşturur. Böylece endotel hücreleri integrinleri ve membran glikokonjugatları organ spesifik biomatriks tarafından modüle edilir. Bu modülasyon organa spesifik tümör hücreleri ile endotel hücreleri etkileşiminde önemli rol oynar (32).

Kanser hücreleri uzak bir organda yerleşmeden önce çok basamaklı adeziv reaksiyonlardan geçmek zorundadırlar. Tümör hücrelerinin disseminasyonu ile lökositlerin enflamasyon bölgesine göçü ve yerleşmesi arasında önemli benzerlikler vardır (38). Enflamasyon olayında, bölgeye gelen polimorfonükleer lökositler (PMNL'ler), önce endotel hücreleri üzerinde yuvarlanmaya başlarlar (ki bu selektinlere, endotel hücrelerinin karşı reseptörleri aracılığıyla olur), daha sonra kemoat-raktanlarla PMNL aktivasyonunu takiben stabil lökosit-endotel hücreleri bağlanması gerçekleşir. Bu ikinci kısımda ise Mac-1, LFA-1 gibi integrinlerle ICAM-1 arasındaki birleşme sözkonusudur (7). CD₁₁/CD₁₈-ICAM-1 ile oluşan lökosit adezyonu, selektinlerle oluşan hücre-hücre adezyonuna göre 100 kez daha kuvvetlidir (4). Çünkü selektinler hücrelerin yakınlaşması sırasında bağlanma için karbohidrat-karbohidrat ya da karbohidrat - protein bağı kullanırken, integrinler protein - protein kompleksiyle bağlanma oluşturmaktadırlar. Özet olarak akut enflamasyonda, başlangıçta nötrofillerin endotele yaklaşması ve adezyonunda, enflamatuvar stimulusa cevapta selektinler ve platelet aktive edici faktör (PAF) önemlidir. P-selektin PMNL'deki karbohidrat ligantlara bağlanırken, PAF'ın etkisiyle endotel hücreleri PMNL'deki PAF reseptörlerine de bağlanmış olur. Bu iki reseptörün birlikte kullanılması hızlı PMNL adezyonuna ve aktivasyonuna yol açar. Diğer taraftan IL₁-TNF- α ve lenfotoksinler de ICAM-1 ve E-selektin'in endotel hücrelerinde sentezini arttırarak CD₁₁/CD₁₈ ve Sialik Lewis-x (sLex) bağlanması ile daha kuvvetli adezyona yol açarlar.

Benzer şekilde Şekil 4'de görüldüğü gibi endotel üzerinde yuvarlanmakta olan tümör hücreleri ile altta bulunan endotel hücreleri arasında başlangıçta «tanışma» (docking), nisbeten zayıf karbohidrat - karbohidrat ya da karbohidrat - protein ilişkisi ile olmakta (selektinler ve Slex), geç fazda ise sabit adezyon da demek olan kilitlenme (docking) aktivasyona bağımlı integrinlerle oluşmaktadır. Tümör hücrelerinin çok iyi bilinen hücre yüzey glukokonjugatlarında denen karbohidrat antijenleri vardır (18). Endotel hücrelerinde de belirli membran karbohidratları vardır ve organlara spesifik bir heterojenite gösterirler (15). Bu nedenle hem tümör hücrelerinin hem de endotel hücrelerinin

spesifik tip karbohidrat taşıması tümör metastazının organ tercihinde önemlidir. Ayrıca tümör hücresi ile endotel hücresi arasında ilk karbohidrat-karbohidrat ilişkisi bu hücrelerin aktive olmasına gerek kalmadan başlayabileceğinden metastaz açısından önemlidir. Oysa bilindiği gibi enflamasyon olayında PMNL ile endotel hücresi arasındaki adezyon için bu hücrelerin aktive olmaları gereklidir.

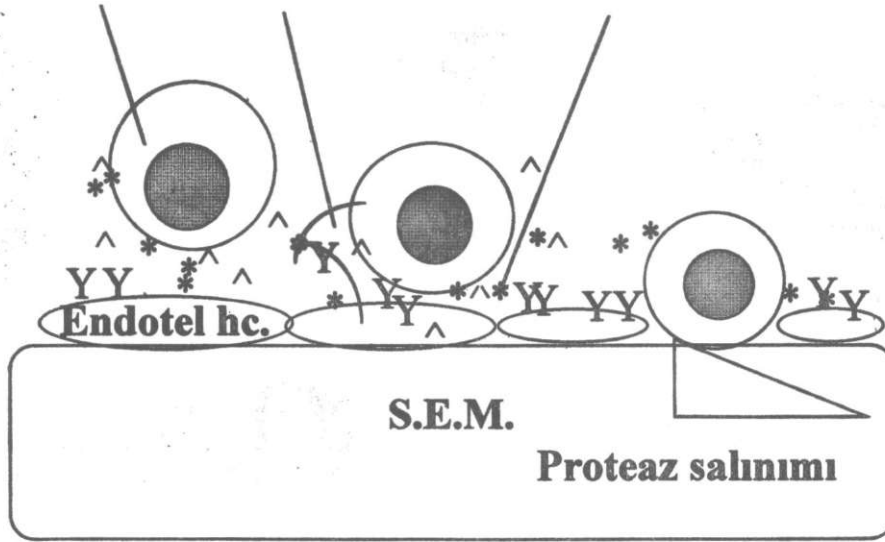
DOCKING-----LOCKING

Y: İntegrin * :ICAM

Tm.Hücresi

Trombüs

Kümelenme



Şekil 4 : Tanışma ve Kilitleme Hipotezi (Docking and Locking) (23)

Tümör hücresi - Trombosit, PMNL - endotel etkileşimi sırasında trombin, histamin ve çeşitli sitokinlerle oluşan hücre aktivasyonu, P-selektin, E-selektin, V-CAM-1 ve ICAM-1'in hücre yüzey ekspresyonunu değiştirerek tümör hücresi-endotel bağımlılığını güçlendirir. Bu moleküllerin ekspresyonunda sadece uyarılmış endotel hücresi yeterlidir. P ve E-selektin için ligantler sLex ve sLea'dır. Bu karbohidrat yapıların çeşitli tümör hücrelerinde bulunduğu ve tümör hücresinin metastatik potansiyeli ile paralellik gösterdiği bildirilmiştir (19). P-selektin, yüzeyde en hızlı beliren (dakikalar içinde) moleküldür, çünkü

transkripsiyon gerektirmez. Böylelikle tümör hücresi-endotel hücresi arasındaki birleşmenin erken dönemde P-selektin önemli rol oynar. Tümör hücresinin uyardığı trombosit agregasyonunun erken döneminde, tümör hücresinin aktive trombositlere sıkı adezyon göstermesine neden olur. Diğer üç uyarılmış adezyon molekülü olan E-selektin, ICAM-1 ve VCAM-1 ise inflamatuvar sitokinler tarafından aktivasyon sonucu transkripsiyon gerektirdiklerinden daha uzun sürede belirirler. E-selektin aktivasyondan 4 saat sonra pik oluşturup daha sonra bazal düzeye dönerken, VCAM-1 ve ICAM-1 stimülasyondan 7 saat sonra plato oluştururla (30). Kolon karsinoma hücrelerinin aktive vasküler endotel hücresine adezyonunun anti-E-selektin ile önlenemediği gösterilmiştir (28). Ayrıca tümör hücrelerinin E-selektin ligantlarına (sLex, sLea) karşı antikorlarla tedavisinin de adezyonu önlediği gösterilmiştir (29).

İntegrinler, tümör hücresinin endotel hücresine adezyonunun başlangıcı olan «docking» olayında selektinlerden daha sonra devreye girerler ancak majör rolü oynarlar. Çünkü çok daha güçlü bir adezyon sağlarlar (40). Karbohidrat-karbohidrat bağlanmasına bağlı adezyon olayı 20 dakikada oluşurken, integrine bağımlı adezyon 60 dakika sonra maksimuma ulaşır. VLA₄ ve β_2 integrinler VCAM-1 ve ICAM-1'i bağlayarak bu işi gerçekleştirirler. Bu olay PMNL-endotel hücresi adezyonunda ve ekstrasvazasyonunda oluşan CD₁₁/CD₁₈-ICAM-1 adezyonu ile analogdur. Ayrıca α IIb β_3 'ün de «docking» olayında önemli olduğu ve trombositler dışında pekçok solid tümör hücresinde de bulunduğu gösterilmiştir (14).

Tümör hücresi ile endotel hücresi arasındaki stabil adezyon sağlandıktan sonra, tümör hücresi-ESM ilişkisi başlamaktadır. Bu endotel hücrelerinin retraksiyonu ya da hasarı sonucu ya da tümör hücresinin direk olarak endotel hücresine penetrasyonu sonucu gelişmekte, böylece tümör hücresi dolaşım dışına çıkmış olmaktadır. Bu kez tümör hücresi ESM'de daha önce endotel hücresine karşı başardığı invazyon olayına devam eder. Burada hücre motilitesi, doku hasarı yapan enzimlerin salınımı, ESM komponentleri olan laminin, fibronektin ve kollajene karşı kullanılacak integrin reseptörleri devreye girmektedir. Genellikle tümör hücreleri artmış laminin reseptörleri (özellikle $\alpha_6\beta_1$) ve azalmış fibronektin reseptörü ($\alpha_5\beta_1$) içerirler (10,37). Ayrıca CD₄₄ gibi diğer bazı integrin olmayan adezyon molekülleri de tümör hücresi ile ESM ilişkisinde rol almaktadırlar. Çeşitli organlardaki ESM'in kollajen, laminin, fibronektin, elastin yapıları farklı olduğu için kendilerine uyan reseptör taşıyan tümör hücreleri için me-

tastaz açısından uygun bir ortam sağlamaktadırlar. Örneğin, akciğer dokusundaki ESM tip IV kollagen, laminin ve elastinden zengin iken, karaciğere ait ESM daha çok heparan sulfat proteoglikonlarına sahiptir. Böylece daha fazla kollagen, laminin, elastin reseptörü içeren bir tümör hücresi akciğer ESM'ine metastaz gösterirken, proteoglikanlar için reseptör taşıyan tümör hücresi (örn. CD₄₄) karaciğer metastazı yapacaktır.

Ayrıca Finlandiya'da yapılan bir çalışmada serum CD₄₄ ve variantlarının lenfomalı hastalarda tedaviye cevabı izlemde de önemli olduğu vurgulanmıştır (34).

Yukarıda anlatıldığı gibi tümör hücresi ile ESM ilişkisi, metastazın tek başına olmasa da önemli belirleyicilerinden biridir. Ancak adezyon, motilite, proteazların salınımı ve metastaz oluşturmuş hücrelerin büyümesi birbirlerini çok önemle etkilemektedirler ve konakçıya ait çok sayıda parakrin ve otokrin büyüme faktörlerinin de etkisi altındadırlar.

Ad-m'leri üzerinde on yıldır çalışmaları olan Timothy ve arkadaşlarına göre, bu aileye yeni moleküller eklenecek ve pek çok hastalığın tedavisinde yeni bir yaklaşım yöntemi olacaktır (41).

ÖZET

1980'li yıllardan sonra moleküler biyoloji alanındaki en önemli gelişmelerden biri de hücre ile matriks arasındaki ilişkiyi sağlayan «Adezyon Moleküllerinin» tanımlanması olmuştur. Bugüne kadar İntegrinler, Kadherinler, İmmünoglobülin süper gen ailesi, Selektinler, Proteoglikanlar olmak üzere beş adezyon molekülü ailesi belirlenmiştir. Embriyogenezis, morfogenezis, inflamatuvar cevap, hemostazis, doku devamlılığı ve farklılaşması gibi oldukça önemli rollere sahiptirler. Son yıllarda kanser metastazında birbirini izleyen basamaklar halinde rol aldıkları ve metastazın organ tercihinin düzenlemede önemli oldukları anlaşılmıştır. Bu yazımızda kanser metastazında rol alan adezyon molekülleri ve etkileşim şekilleri yer almaktadır.

Anahtar Kelimeler : Adezyon molekülleri, metastaz, organ tercihi, integrinler, kadherinler, immünoglobülin süpergen ailesi, selektinler, proteoglikanlar.

SUMMARY

Adhesion Molecules and Metastasis

After 1980's adhesion molecules which explains cell and cell matrix interactions has become one of the major advances in molecular biology. Five different adhesion molecules; integrins, cadherins, immunoglobulin supergene family, selectins and proteoglycans have been described till now. These molecules play an important role in various areas such as morphogenesis, inflammation, haemostasis, as well as the differentiation and repair of tissues. In recent years, it has been well understood that they act as a cascade in the biology of organ preference of cancer metastasis. In this article, we reviewed adhesion molecules and their role in the metastasis.

Key Words : Adhesion molecules, metastasis, organ preference, integrins, cadherins, immunoglobulin supergene family, selectins, proteoglycans.

KAYNAKLAR

1. Adams DH Shay S : Leucocyte-endothelial interactions and regulation of leucocyte migration. *The Lancet*, 343, 831-835, 1994.
2. Albelda SM Buck CA : Integrins and other cell adhesion molecules. *The FASEB Journal*, 4, 2868-2880, 1990.
3. Alby L Auerbach R : Differential adhesion of tumor cells to capillary endothelial cell in vitro, *Proc. Natl. sci. USA*, 81, 5739,5743, 1984.
4. Andrew JH et al : Circulating adhesion molecules in disease. *immunology Today*, 14, 506-512, 1993.
5. Bierer BE : T. cell control of the immune response in, Nathan D.G, Oski F.A. : *Hematology of infancy and childhood*, 2, 997-1000, W.B. Saunders company. Philadelphia, 1993.
6. Burrows F.I. et al : Influence of tumor derived interleukin-1 on melanoma-endothelial cell interactions in vitro. *Cancer Res*, 51, 4768-4775, 1991.
7. Buther EC : Leucocyte-endothelial cell recognition three (or more) steps to specificity and diversity *Cell*, 61, 1033-1036, 1991.
8. Chang YS et al : Increased expression of α IIb β 3 integrin in subpopulation of murine melanoma cells with lung-colonizing ability. *Int. J. Cancer*, 51; 445, 1992.
9. Clayberger C et al : Absence of cell surface LFA-1 as a mechanism of escape from immunosurveillance, *Lancet*, 2, 533, 1987.

10. Dedhar S Saulnier R : Alterations in integrin receptor exes. *J. cell. Biol.* 110 : 481-489, 1990.
11. Etzioni A et al : Brief Report : Recurrent severe infections caused by a novel Leucocyte adhesion deficiency. *New England J. Med.* 327, 1789-1792, 1992.
12. Fawcett I Harris A : Cell adhesion molecules and cancer. *Curr. Opin. Oncol.* 4 142-8, 1992.
13. Feldman LE et al : B₁ integrin expression on human small cell lung cancers. *Cancer Res*, 51 : 1065-1070, 1991.
14. Gehlsen KR Davis GE Sriramarao P : Integrin expression in human melanoma cells with differing invasive and metastatic properties. *Clin Exp. Metastasis* 10 : 111-120, 1992.
15. Gilard BK Jones MA Marcus BM : Glycosphingolipids of human umbilical vein endothelial cells. *Arch. Biochem Biophys*, 256, 435-445, 1987.
16. Gusthert H et al : A new variant of glycoprotein CD₄₄ confers metastatic potential to rat carcinoma cells. *Cell*, 65, 13-24, 1991.
17. Habbal MH Strobel S : Leucocyte adhesion deficiency. *Archives of Disease in Childhood*, 69, 463-466, 1993.
18. Hakomori S : Tumor-associated carbohydrate antigens. *Ann. Rev. immunol*, 2, 103-126, 1990.
19. Handa K et al : Selectin GMP-140 (CD₆₂, PADGEM) binds to sialosyl-Lea and sialosyl-lex and sulfate glycans modulate this binding. *Biochem. Biophys Res. Commun*, 181, 1223-1230, 1991.
20. Haynes BF et al : The transmembran hyaluronate receptor (CD₄₄) : multiple function, multiple forms. *Cancer Cells*, 3, 347-350, 1991.
21. Hofmann M et al : CD₄₄ splice variants conter metastatic behavior in rats : homologous sequences are expressed in human tumor cells lines. *Cancer Res*, 51, 5292-5297, 1991.
22. Hogg N : The leucocyte integrins. *Immunology Today*, 10, 111-114, 1989.
23. Honn KV Tang DG : Adhesion molecules and tumor cell interactions with endothelium and subendothelial matrix. *Cancer and Metastasis Rev*, 11, 353-375, 1992.
24. Hynes RO : integrins : A family of cell surface receptors. *Cell*, 48, 549-554, 1987.
25. Inghirami G et al : Differential expression of LFA-1 molecules in non-Hodgkin's lymphoma and lymphoid leukemia. *Blood*, 72, 1431-1434, 1988.
26. Jackson-AM et al : Expression and shedding of ICAM-1 in bladder cancer and its immunotherapy. *Int. J. Cancer*, 55, 921-5, 1993.

27. Johnson JP et al : De novo expression of intercellular adhesion molecules-1 in melanoma correlates with increased risk of metastasis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86, 641-644, 1989.
28. Lauri D et al : Tumor cell adhesion to endothelium : endothelial leukocyte adhesion molecule-1 as an inducible adhesive receptor for colon carcinoma cells, *JNCI* 83 : 1321-1324, 1991.
29. Majuri ML Matilla P Renkonen R : Rekombinant E-selection-protein mediates tumor cell adhesion via sialyl-lea and sialyl lex. *Biochem Biophys Res Commun.* 182 : 1376-1382, 1992.
30. Mc Ever RP : Selectins : Novel receptors that mediate leucocyte adhesion during inflammation. *Thromb Haemost*, 65, 223-228, 1991.
31. Moretti S et al : Adhesion molecule profile and malignancy of melanocytis lesions. *Melanoma Res*, 3, 235-9, 1993.
32. Pauli BU et al : Organ preference of metastasis the role of endothelial cell adhesion molecules *Cancer Metastasis Rev*, 9, 175-189, 1990.
33. Pui CH et al : Serum intercellular adhesion molecule-1 in childhood malignancy. *Blood*, 82, 845-898, 1993.
34. Ristamaki R et al : Serum CD₄₄ in Malignant Lymphoma : An Association with treatment response. *Blood*, 84 : 238-243, 1994.
35. Roosien FF et al : Involvement of LFA-1 in lymphoma invasion and metastasis demonsrated with LFA-1 deficient mutants. *J. Cell Biol*, 1979-1985, 1989.
36. Ruoslahti E : integrins *J. Clin. invest*, 87; 1-5, 1991.
37. Schreiner C et al : Expresion and role integrins in adhesion of human colonic carcinoma cells to extracellular matrix components. *Clin Expl. Metastasis* 2 : 163-178, 1991.
38. Smith CW Anderson DC : PMN adhesion and extravasation as a paradism for tumor cell dissemination. *Cancer Metastasis Rev*, 10; 61-78, 1991.
39. Springer T : Adhesion reseptors of the immun system. *Nature*, 346; 425-434, 1990.
40. Springer TA : The distinctive functions of selectins, integrins, and Ig family molecules in regulation of leucocyte interaction with endothelium. *J. Cell Biochem.* 16 F, 144, 1992.
41. Timothy MC and Harlan JM : Leukocyte-Endothelial Adhesion molecules. *Blood* 84 : 2068-2101, 1994.
42. Yoji S et al : Lymphocyte interactions with endothelial cells. *immunology Today*, 12; 106-111, 1992.
43. Zutter MM Mazoujian G Santoro SA : Decreased expression of integrin adhesive protein receptors in adenocarcinoma of the breast. *Am. J. Pathol.* 137 : 863-870, 1990.